

## PRODUCTION OF OPTICALLY ACTIVE 4-CHLORO-3-HYDROXYBUTANOIC ACID AND ITS ESTER

**Patent number:** JP4124157  
**Publication date:** 1992-04-24  
**Inventor:** SAKAGUCHI KAZUHIKO others: 02  
**Applicant:** DAISO CO LTD  
**Classification:**  
- international: C07C59/115; C07C51/08; C07C67/08;  
C07C69/675  
- european:  
**Application number:** JP19900243330 19900912  
**Priority number(s):**

Report a data error here

### Abstract of JP4124157

**PURPOSE:** To obtain the subject optically active compound useful as an intermediate for pharmaceuticals, etc., under mild reactional condition on an industrial scale at a low cost without lowering the optical purity by hydrolyzing an optically active 4-chloro-3-hydroxybutyronitrile in an acidic medium.

**CONSTITUTION:** The objective optically active compound of formula II useful as an intermediate for l-carnitine, antibiotic substance, medicine for hyperlipemia, agent for improving cerebral circulation and metabolism, etc., can be produced in high yield while suppressing side-reactions by (i) hydrolyzing an optically active 4-chloro-3-hydroxybutyronitrile in an acidic medium preferably with 0.5-12N hydrochloric acid or 0.5-36N sulfuric acid, etc., and (ii) reacting the resultant optically active compound of formula I (\* represents asymmetric carbon) with an alcohol of formula ROH (R is 1-5C straight or branched chain alkyl) under acidic condition. The process (ii) is preferably carried out by introducing dried hydrogen chloride gas into the alcohol of formula ROH and adding the optically active compound of formula I to the alcohol.

Data supplied from the esp@cenet database - Patent Abstracts of Japan

⑬ 日本国特許庁(JP)

⑭ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平4-124157

⑮ Int. Cl.<sup>5</sup>

C 07 C 59/115  
51/08  
67/08  
69/675

識別記号

庁内整理番号

6516-4H

⑯ 公開 平成4年(1992)4月24日

6516-4H

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全4頁)

⑰ 発明の名称 光学活性4-クロロ-3-ヒドロキシブタン酸及びそのエステル  
の製法

⑱ 特 願 平2-243330

⑲ 出 願 平2(1990)9月12日

⑳ 発 明 者 坂 口 和 彦 大阪府豊中市南桜塚2丁目7-1-211  
㉑ 発 明 者 北 折 和 洋 兵庫県尼崎市元浜町2丁目81番地  
㉒ 発 明 者 竹 平 喜 和 兵庫県伊丹市鈴原町5丁目5-4  
㉓ 出 願 人 ダイソー株式会社 大阪府大阪市西区江戸堀1丁目10番8号  
㉔ 代 理 人 弁理士 門 多 透

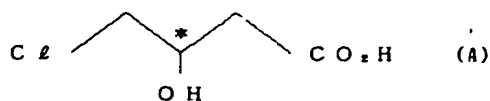
明 細 書

1. 発明の名称

光学活性4-クロロ-3-ヒドロキシブタン  
酸及びそのエステル

2. 特許請求の範囲

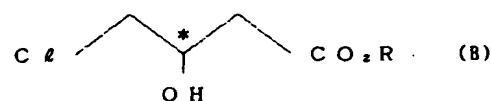
(1) 光学活性4-クロロ-3-ヒドロキシブチ  
ロニトリルを酸性媒体中で加水分解すること  
を特徴とする式(A)で示される光学活性4-  
クロロ-3-ヒドロキシブタン酸の製法。



(式中\*は不斉炭素原子を示す)

(2) 光学活性4-クロロ-3-ヒドロキシブチ  
ロニトリルを酸性媒体中で加水分解して上記  
式(A)で示される4-クロロ-3-ヒドロキ  
シブタン酸となし、次いで酸性条件下で一般  
式ROH(式中Rは炭素数1~5の直鎖状又  
は分枝状のアルキル基を示す)で示されるア  
ルコールと反応させることを特徴とする一般

式(B)で示される光学活性4-クロロ-3-  
ヒドロキシブタン酸エステルの製法。



(式中Rは上記と同様の意味を有し、\*は  
不斉炭素原子を示す)

(3) 一般式ROH(Rは上記と同様の意味を有  
す)で示されるアルコールに乾燥塩化水素ガ  
スを吹込み、次いで光学活性4-クロロ-3-  
ヒドロキシブタン酸を加えて反応させるこ  
とを特徴とする請求項2に記載の光学活性4-  
クロロ-3-ヒドロキシブタン酸エステルの  
製法。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、医薬品を合成するための中間体、あ  
るいは液晶材料その他種々の用途に有用な化合物  
である光学活性4-クロロ-3-ヒドロキシブタ  
ン酸およびそのエステルの製法に関するものであ

る。

(従来の技術)

光学活性体が存在する医薬のほとんどはいずれか一方の異性体のみが有用な活性を示し、他方は薬効のない場合が多い。今後の新薬としてはこのような場合、有用な一方のみが認可される傾向となりつつある。また光学活性体はラセミ体と異なる薬効を示す場合もあり、光学異性体を作り分けることはきわめて重要である。

光学活性4-クロロ-3-ヒドロキシブタン酸エステルは、 $\beta$ -カルニチン、抗生物質、高脂血症治療剤、脳循環代謝改善剤等の中間体として有用な化合物である。

例えば消化液分泌障害の治療その他に有用な $\beta$ -カルニチンは、光学活性4-クロロ-3-ヒドロキシブタン酸エステルをトリアルキルアミンと反応させて製造することができる。

また脳循環代謝改善剤として有用な光学活性オキシラセタムは概知の反応により、光学活性ブタン酸エステルより導くことができる。すなわち光

学活性4-クロロ-3-ヒドロキシブタン酸エステルを酸化銀存在下に脱塩素して光学活性3,4-エポキシブタン酸エステルとし(J.D.McClure (J.Org.Chem., 32, 3888 (1967)))、次いで得られた3,4-エポキシブタン酸エステルをグリシンアミドN, N-アセトナイドと反応させることにより光学活性オキシラセタムが得られる(M.Pinza et.al. (EP 154490))。

上記光学活性4-クロロ-3-ヒドロキシブタン酸エステルの製法としては、特定の触媒を用いて $\beta$ -ケトン酸類を不斉水素化する方法が知られており、例えばクロロアセト酢酸エステルをルテニウム-光学活性ホスホン錯体を触媒として70-150℃において不斉水素化を行う方法が記載されている(特開平1-211551号)。

(発明が解決しようとする課題)

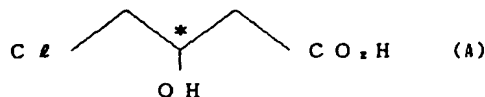
しかしながら上記のような特定の触媒を使用する不斉水素化方法は反応の制御に問題があり、操作が煩雑化し、また一般的にみて大量生産時において光学純度が低下するおそれがあり工業的な方

法と言ひ難い。

以上の点に鑑み、本発明の目的は光学活性4-クロロ-3-ヒドロキシブタン酸及びそのエステルを製造するに際し、穏やかな反応条件下で光学純度を低下させずかつ工業的に有用な方法を提供することにある。

(課題を解決するための手段)

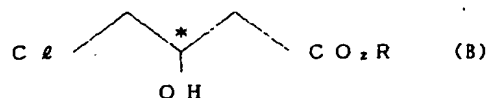
本発明はすなわち、光学活性4-クロロ-3-ヒドロキシブチロニトリルを酸性媒体中で加水分解することを特徴とする式(A)で示される光学活性4-クロロ-3-ヒドロキシブタン酸の製法であり、



(式中\*は不斉炭素原子を表わす)

さらに、これを酸性条件下で一般式ROH(式中Rは炭素数1~5の直鎖状又は分枝状のアルキル基)で示されるアルコールと反応させることを特徴とする一般式(B)で示される光学活性4-クロ

ロ-3-ヒドロキシブタン酸エステルの製法である。



(式中Rは上記と同様の意味を有し、\*は不斉炭素原子を表わす)

原料となる光学活性4-クロロ-3-ヒドロキシブチロニトリルは本出願人の出願に係る特開昭63-316758号に記載の方法により、光学活性エピクロルヒドリンをpH8~10の弱塩基性で水、アルコール等の溶媒中において青酸塩と反応させることにより75-80%の収率で得ることができる。また上記光学活性エピクロルヒドリンは本出願人の出願に係る特公平1-35640号、特公平1-55879号、特願平1-80868号、特願平1-80869号の方法により、微生物を利用して容易に光学純度約99%のものを容易に得ることができる。

本発明法において4-クロロ-3-ヒドロキシ

ブチロニトリルを酸性媒体中で加水分解する工程で用いる酸としては0.5～1.2Nの塩酸、0.5～3.6Nの硫酸等が好ましく、反応温度は25～100℃、反応時間は5分～3時間で反応が達成される。

以上により得られた光学活性4-クロロ-3-ヒドロキシブタン酸（以下光学活性CHBAと略す）は酸性条件下で式ROHで示されるアルコールと反応させて光学活性4-クロロ-3-ヒドロキシブタン酸エステルを得ることができる。上記アルコール及びエステルの分子式のRは炭素数1～5の直鎖状又は分枝状のアルキル基を示し、具体例としてはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、1-メチル-ブチル、2-メチル-ブチル、3-メチル-ブチル、1,2-ジメチル-プロピル、2,2-ジメチル-プロピル、1-エチル-プロピル等が挙げられる。

このエステル化反応には次の2つの方法がある。

以下実施例により本発明を具体的に説明する。なお実施例に使用した光学活性4-クロロ-3-ヒドロキシブチロニトリルは本出願人の出願に係る特願平1-80869号の方法により得られた光学活性エピクロルヒドリンを原料としたものである。

#### 実施例1

(S)-4-クロロ-3-ヒドロキシブチロニトリル60g(0.43mole)と濃塩酸490g(4.84mole)を混合し、80℃で3時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をエチルエーテルで抽出後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(MeOH:CHCl<sub>3</sub> = 3:2)で精製し無色油状の(S)-4-クロロ-3-ヒドロキシブタン酸44g(収率63%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCℓ<sub>3</sub>)

δ: 2.72(m, 2H), 3.65(m, 2H), 4.33(m, 1H), 5.38

その1つの方法はアルコールを-30～0℃で塩化チオニルと反応させた後、光学活性CHBAを加えて反応温度を0～30℃に保ち2～12時間反応させることによりエステル化される。この場合、塩化チオニルは光学活性CHBAに対して1.1～2当量を用いることが好ましく、アルコール自体が溶媒となる。

他の方法は、アルコールに乾燥塩化水素ガスを吹込み-60～50℃で光学活性CHBAを加えることによりエステル化される。この場合、光学活性CHBAを加えた後、反応は直ちに終了するが、反応を穏やかに進行させ、また副生産物を押えるために、乾燥塩化水素ガスを吹込んだ後-30～0℃で光学活性CHBAを加え、その後反応溶液を0～30℃にすることが好ましい。また塩化水素ガスは光学活性CHBAに対して触媒量でよいがアルコールに飽和するまで吹き込んだ方が反応は速く終了する。溶媒はアルコール自体になる。工業的には後者の方法が好ましい。

〔実施例〕

(b r, 1 H)

IR(neat) 3416, 1730cm<sup>-1</sup>

(α)<sub>D</sub><sup>20</sup> -19.2(C=0.75, MeOH)

#### 実施例2

イソブチルアルコール(195mℓ)を-15℃で15分間攪拌後、同温度でこれに乾燥塩化水素ガスを30分間吹き込み、続いて(S)-4-クロロ-3-ヒドロキシブタン酸22g(0.16mole)をイソブチルアルコール(40mℓ)に溶解し、5分間かけて同温度で滴下した。滴下終了後、室温でさらに30分間攪拌した。反応終了後、イソブチルアルコールを減圧下留去して得られた残渣を減圧蒸留し、無色油状の(S)-4-クロロ-3-ヒドロキシブタン酸イソブチル23g(2mmHg, 110-112℃, 収率74%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCℓ<sub>3</sub>)

δ: 0.95(d, 6H, J=6.6Hz)

1.94(dd, 1H, J=13.4,

6.6Hz)

2.66 (m, 2H)  
 3.61 (d, 2H, J = 5.1 Hz)  
 3.92 (d, 2H, J = 6.6 Hz)  
 4.27 (m, H)

要中間体である光学活性4-クロロ-3-ヒドロキシブチロニトリルより光学活性4-クロロ-3-ヒドロキシブタン酸及び同エステルを良好な収率で製造することができる。

## 参考例

生成物の光学純度を推定するために次の実験を行った。実施例2で得られた(S)-4-クロロ-3-ヒドロキシブタン酸イソブチルを文献(JOC, 32, 3888 (1967))に記載の方法で酸化銀と反応させて得られた(S)-3,4-エポキシブタン酸イソブチルは $[\alpha]_D^{25} - 9.5^\circ$  (neat)であった。

文献値 (R)-3,4-エポキシブタン酸イソ  
 ブチル  
 $[\alpha]_D^{25} + 10.5^\circ$  (neat)  
 (J.Org.Chem., 53, 104 (1988))  
 [発明の効果]

以上のように、本発明法によれば脱水やラセミ化等による分解を受けやすい光学活性化合物の副反応を抑えて、いずれも医薬品の製造における重

出願人 ダイソー株式会社  
 代理人 弁理士 門 多 透